

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

| | | |
|--|---|---|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : B01J 2/20, A61K 9/16, B29C 47/64 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/52684 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. November 1998 (26.11.98) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02821 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. Mai 1998 (13.05.98) (30) Prioritätsdaten: 197 21 467.3 22. Mai 1997 (22.05.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). ZETTLER, Hans, Dieter [DE/DE]; Bückelhaube 23, D-67269 Grünstadt (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE). | (81) Bestimmungsstaaten: BR, CA, CN, JP, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> | |
| (54) Title: METHOD FOR PRODUCING SMALL-PARTICLE PREPARATIONS OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG KLEINTEILIGER ZUBEREITUNGEN BIOLOGISCH AKTIVER STOFFE (57) Abstract <p>The invention relates to a method for the continuous production of solid, particle-based preparations of biologically active substances, in which preparations the biologically active substances are homogeneously distributed in a matrix of additives which can be thermoplastically processed, in a screw extruder divided into several zones. Said method is characterized in that the matrix additives are first melted in a heatable area and the biologically active components mixed with the matrix additives. Thereafter, the mixture is cooled, pre-crushed and finely ground in a cooling zone. The screw geometry of the cooling zone is designed in such a way that the cooling zone comprises a conveyor zone, a mixing zone and a kneading zone.</p> (57) Zusammenfassung <p>Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen, partikulären Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, in denen die biologisch aktiven Stoffe in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegen, in einem in mehrere Zonen unterteilten Schneckenextruder, dadurch gekennzeichnet, dass zunächst in einer heizbaren Zone ein Aufschmelzen der Matrixhilfsstoffe sowie ein Vermischen der biologisch aktiven Komponenten mit den Matrixhilfsstoffen erfolgt, woran sich in einer Kühlzone das Kühlen, Vorzerkleinern und Feinmahlen der Mischung anschliesst, wobei die Schneckengeometrie in der Kühlzone so gewählt ist, dass die Kühlzone aus einer Förderzone, einer Mischzone und einer Knetzone besteht.</p> | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshjan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

Verfahren zur Herstellung kleinteiliger Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung kleinteiliger Zubereitungen von biologisch aktiven Stoffen, in denen die biologisch aktiven Stoffe in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegen, in einer in mehrere Zonen unterteilten Schneckenmaschine. Weiterhin betrifft die Erfindung eine Vorrichtung zur kontinuierlichen Herstellung entsprechender Zubereitungen.

15

Die Herstellung von wirkstoffhaltigen Pulvern oder anderen kleinteiligen Formen nach herkömmlichen Verfahren ist wegen der Anzahl der Verfahrensschritte und der Staubproblematik an den Schnittstellen der verschiedenen Verfahrensschritte häufig sehr aufwendig und damit wirtschaftlich uninteressant.

20

Aus der DE-C 33 32 629 ist ein Verfahren zur Herstellung eines Pulvers aus Polymeren bekannt, wobei die Polymeren in einem Doppelschneckenextruder aufgeschmolzen, gekühlt, vorgebrochen und feingemahlen werden. Dieses Verfahren bezieht sich vor allem auf die Pulverisierung von Polyethylen.

25

Es ist allgemein bekannt, wirkstoffhaltige Zubereitungen nach dem Verfahren der Schmelzextrusion herzustellen.

30

In der EP-A 686 392 wird die Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen durch Extrusion wirkstoffhaltiger Mischungen mit anschließendem Kaltabschlag des Extrudats und Zerkleinerung zu einem Granulat beschrieben.

35

Aus der DE-A 195 22 899 ist ein Verfahren zum kontinuierlichen Ersintern eines pharmazeutischen Granulats bekannt, bei dem die Mischung der Komponenten zunächst im Extruder angesintert wird und dann in Richtung auf die offene Extruderstirn gefördert wird.

40

Das entstehende Granulat wird erforderlichenfalls noch gesiebt. Dieses Verfahren erfordert jedoch auf jeden Fall den Einsatz lipoider Komponenten und beschreibt keine gezielte Herstellung von zerkleinerten Formulierungen.

45

Problematisch an solchen Verfahren ist es, dass beim Abkühlen der geschmolzenen Massen aufgrund der häufig sehr unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften zum einen eine Entmischung auftreten

kann, zum anderen aber auch bei Verwendung oligomerer oder polymerer Substanzen ein Molekulargewichtsabbau stattfinden kann. Auch die Produkteinheitlichkeit ist häufig noch unbefriedigend.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von partikulären Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe zu finden, das unabhängig von der Zusammensetzung auf einfache Weise zu stabilen homogenen Zubereitungen führt.

10

Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung kleinteiliger Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, in denen der biologisch aktive Stoff in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegt, in einem in mehrere Zonen

15 unterteilten Schneckenextruder, gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass zunächst in einer heizbaren Zone ein Ansintern oder Aufschmelzen der Matrixhilfsstoffe sowie ein Vermischen der biologisch aktiven Stoffe mit den Matrixhilfsstoffen erfolgt, woran sich in einer Kühlzone das Kühlen, Vorzerkleinern und Fein-

20 mahlen der Mischung anschließt, wobei die Schneckengeometrie in der Kühlzone so gewählt ist, dass die Kühlzone als erste Zone eine Förderzone aufweist, woran sich eine Mischzone und/oder eine Knetzone anschließt.

25 Weiterhin wurde eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gefunden, welche aus einem Misch- und Kühlaggregat und einem Auffangaggregat besteht, wobei das Misch- und Kühlaggregat und das Auffangaggregat miteinander zu einem nach außen geschlossenen System verbunden sind, und das Misch- und

30 Kühlaggregat aus einem Extruder mit heiz- und kühlbaren Zonen besteht, dessen Austragsöffnung in das Auffangaggregat, welches aus einem mit konischem Auslaufzylinder versehenen zylindrischen Behälter besteht, mündet.

35 Erfindungsgemäß wird das Verfahren in einem Schneckenextruder durchgeführt. Bei dem Extruder kann es sich um einen Ein- oder Mehrschneckenextruder handeln, bevorzugt um einen Zweischneckenextruder, der besonders bevorzugt gleichsinnig drehend und dichtkämmend ist.

40

In der Heizzone des Extruders, in der das Mischen und das Aufschmelzen oder Ansintern erfolgt, kann die Schneckengeometrie dichtkämmend, kämmend oder nichtkämmend gewählt werden, wobei eine dichtkämmende Schneckengeometrie bevorzugt ist. Die Schne-

45 ken können sich gegenläufig oder bevorzugt gleichsinnig drehen. Im Misch- und Schmelzbereich sind neben Förderelementen auf den Schnecken bevorzugt Misch- und Knetelemente angeordnet. Förder-

3

elemente sind ein- und mehrgängige Schneckenelemente unterschiedlicher Steigung. Mischelemente sind zahnradähnliche Zahnscheibenelemente oder mit Durchbrüchen versehene rückwärtsfördernde Elemente, wobei die Durchbrüche teilweise bis zum Schneckenkern reichen können oder zumindest die Hälfte des Helixradius ausmachen. Knetelemente sind Zwei- oder Dreispitzscheiben, wobei die Elemente immer mehrere Scheiben mit unterschiedlicher Breite und unterschiedlichem Versatzwinkel zueinander besitzen.

- 10 Die Temperatur in der Misch- und Aufschmelzzone kann je nach den zu verarbeitenden Mischungen im Bereich von 18 bis 300, vorzugsweise 30 bis 200°C liegen.

- Die sich an die Heizzone anschließende Kühlzone besteht im wesentlichen zunächst aus einer Förderzone, an die sich eine Mischzone und/oder eine Knetzone anschließen.
- 15

- Entscheidend für den Verfahrenserfolg ist es, im ersten Teil der Kühlzone reine Förderelemente einzusetzen, um einen möglichst geringen Energieeintrag und eine geringere Scherbelastung zu erzielen und eine möglichst rasche Abkühlung der Schmelze unter den Erweichungspunkt zu erreichen. An den Förderbereich der Kühlzone kann sich direkt eine Knetzone zur Zerkleinerung der Masse anschließen, vorzugsweise jedoch in Fließrichtung zunächst eine Mischzone mit Mischelementen und darauf folgend eine Knetzone zur Zerkleinerung der Masse.
- 20
- 25

- Der Mantel der Kühlzone wird mit einem flüssigen Kühlmedium gekühlt. In der Förderzone der Kühlzone wird die Temperatur bevorzugt auf 5 bis 30°C unter die Erweichungstemperatur der zu kühlenden Masse eingestellt. Über die gesamte Kühlzone kann die Temperatur in Fließrichtung je nach Erweichungspunkt der Massen um bis zu 150°C unter den Erweichungspunkt abgesenkt werden. Es kann sich auch empfehlen, im Mischbereich der Kühlzone eine Schockkühlung vorzunehmen und den Mantel auf Temperaturen im Bereich von -10°C bis +10°C zu kühlen.
- 30
- 35

- Zur Vermeidung von starken Temperaturgradienten über den Gangquerschnitt sind besonders bevorzugt nach einem Drittel der Kühlzonenlänge bevorzugt Mischelemente einzusetzen, beispielsweise gegensinnig fördernde Elemente mit breiten Durchbrüchen, die eine Masseumschichtung bewirken. Nach Absenkung der Massetemperatur unter den Erweichungspunkt wird im letzten Drittel der Kühlzone durch Einsatz von Zwei- oder Dreispitzknetscheiben, die gegebenenfalls durch Förderelemente unterbrochen sein können, die Zer-
- 40
- 45

4

kleinerung und Vermahlung der erstarrten Masse zu partikulären Zubereitungen vorgenommen.

Zwischen Mischzone und Knetzone können gegebenenfalls auch noch
5 kurze Fördererlemente eingebaut werden, ebenso wie es sich empfehlen kann, zwischen den Mischelementen oder den Knetelementen kurze Förderstrecken vorzusehen.

Die detaillierte Schneckenengeometrie richtet sich auch nach der
10 Reihenfolge der Zugabe der Komponenten sowie in speziellen Fällen nach der Art der verwendeten Hilfsmittel.

Im Falle, dass eine Vormischung aus Matrixmaterialien, Additiven und biologisch aktiven Substanzen in den Extruder eingebracht
15 wird, wird die Schneckenengeometrie der Misch- und Aufschmelzzone (Heizzone) vorzugsweise so gewählt, dass zunächst Fördererlemente die Mischung weiterfördern, dann ein Aufschmelzen der Mischung in einem Bereich erfolgt, in dem vorwiegend Knetelemente, gegebenenfalls auch Rückfördererlemente, vorliegen, woran sich in der nun
20 folgenden Kühlzone zunächst eine Förderzone, eine Mischzone und eine Zerkleinerungszone anschließen.

In einer anderen möglichen Verfahrensgestaltung werden zunächst Matrixhilfsstoffe und weiter Additive in den Extruder dosiert,
25 mit Hilfe von Fördererlementen in Fließrichtung gefördert und in einem vorwiegend durch Mischelemente geprägten Bereich aufgeschmolzen. Danach wird eine Mischung aus biologisch aktiver Substanz und gegebenenfalls einem Trennmittel zudosiert und in einem weiteren Mischbereich mit der Schmelze homogenisiert. In dem Ho-
30 mogenisierungsbereich kann die Temperatur grösser oder kleiner als im ersten Mischbereich sein. Bevorzugt ist sie niedriger. Die homogene Schmelzemischung wird sodann in der Kühlzone abgekühlt und zerkleinert. Durch die Zugabe eines Trennmittels können Fehlstellen im erkaltenden Material entstehen, die den Zerkleinerungs-
35 rungsvorgang erleichtern.

Eine weitere Verfahrensgestaltung bezieht sich auf Mischungen, denen ein Treibmittel zudosiert wird. Eine Vormischung aus Matrixhilfsstoffen und biologisch aktiven Stoffen wird in den Ex-
40 truder dosiert, in Fließrichtung gefördert und aufgeschmolzen. Innerhalb der Heizzone schließt sich an die Aufschmelzzone eine Förderzone und dann eine Mischzone an, in der die Zugabe des Treibmittels erfolgt. Daran schließt sich die Kühlzone an. Die Mischzone der Heizzone und der erste Teil der Kühlzone (Förder-
45 zone) sind in Fließrichtung durch Staulemente abgesperrt. Staulemente sind rückwärtsfördernde Elemente oder Knetscheiben mit Rückfördercharakter. Durch den Einsatz der Staulemente wird ein

Druck erzeugt, so dass das Aufschäumen erst in der zweiten Zone der Kühlzone (Mischzone) erfolgt. Der Aufschäumvorgang unterstützt den Zerkleinerungsvorgang wirkungsvoll.

- 5 An die Kühlzone schließen sich noch Förderelemente an, um die erkaltete und zerkleinerte Masse aus dem Extruder auszutragen. Die Produkte können über einen offenen Extruderkopf ausgetragen werden. In einer bevorzugten Ausführungsform ragen die Förderelemente am Extruderauslass über den Schneckenkanal hinaus, vorzugsweise um das 0.5 bis 1.5-fache des Schneckendurchmessers.
- 10 Weiterhin kann auch ein einfacher Zylinderflansch als Übergangsstück den letzten Extruderflansch mit einem weiterführenden Flansch einer Sammelvorrichtung verbinden. Dabei ist es bevorzugt, dass in diesem Übergangsflansch die partikulären Produkte
- 15 der beiden Schneckenkanäle zusammengeführt werden, so dass eine einzige Bohrung fortan genügt, um den Produktstrom zu leiten. An diesen Übergangsflansch kann auch eine Druckluftvorrichtung angefügt sein, die das Produkt durch einen Luftstrom vom Extruderkopf wegbefördert. Durch den Einsatz eines Luftabscheiders kann später
- 20 das Produkt von dem Luftstrom getrennt werden.

- Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich Zubereitungen mit Korngrößen im Bereich von 0.001 bis 50 mm Durchmesser herstellen. Je nach Wahl der Schneckendurchmesser, der Misch- und
- 25 Knetelemente und der Schneckendrehzahlen erhält man grobkörnige Partikel (10 bis 50 mm), mittelkörnige (1 bis 3 mm), feinkörnige (0.3 bis 1 mm), feinkörnige (0.1 bis 0.3 mm), dichtkörnige (0.03 bis 0.1 mm) oder mikrokristalline (0.001 bis 0.03 mm) Partikel. Bevorzugt werden Korngrößen von 0.001 bis 10, besonders bevor-
- 30 zugt 0.1 bis 3 mm. Welche Korngrößen man im einzelnen einstellt, richtet sich vor allem nach dem gewünschten Anwendungsbereich. Die partikulären Zubereitungen weisen eine gute Einheitlichkeit in der Korngrößenverteilung auf, so dass sie ohne weitere Siebvorgänge weiterverarbeitet werden können. Dies lässt sich durch
- 35 Siebanalyse ermitteln. Eine gute Einheitlichkeit der Korngrößenverteilung ist für die Fliesseigenschaften der Produkte vorteilhaft und insbesondere für die Direkttablettierbarkeit der Pulver oder Granulate von Bedeutung.

- 40 Entscheidend für die Produktqualität ist auch die Masseinheitlichkeit der Zubereitungen, da es nicht nur zu hohe Staubanteile zu vermeiden gilt, sondern vor allem auch eine Entmischung der Komponenten. Dies ist vor allem für die Lagerstabilität der Produkte von Bedeutung. Durch die spezifische Wahl der Schnecken-
- 45 geometrie in der Kühlzone kann eine Entmischung der Komponenten

6

ebenso vermieden werden, wie ein Molekulargewichtsabbau oligomerer oder polymerer Bestandteile der Mischung.

Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zu kontinuierlicher
5 Herstellung von Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, welche
aus einem Mischaggregat und einem Auffangaggregat besteht, wobei
Misch- und Auffangaggregat zu einem nach außen geschlossenen
System verbunden sind, und das Mischaggregat aus einem wie oben
beschriebenen Schneckenextruder mit Heiz- und Kühlzone zum Vermi-
10 schen und Zerkleinern der Komponenten besteht, wobei die Aus-
tragsöffnung des Mischaggregats in das Auffangaggregat, welches
aus einem mit konischem Auslauftrichter versehenen zylindrischen
Behälter besteht, mündet. Mischaggregat und Auffangaggregat kön-
nen durch eine Schweissnaht oder vorzugsweise über einen Flansch
15 miteinander verbunden sein.

Durch diese Anordnung wird auf einfache Weise die Kontamination
der Zubereitungen durch Verunreinigungen aus der Raumluft verhin-
dert. Dies ist vor allem bei der Herstellung von pharmazeutischen
20 Zubereitungen, die GMP-Anforderungen genügen müssen (GMP: Good
Medical Practice) von grossem Vorteil.

In einer bevorzugten Ausgestaltung der Vorrichtung mündet der
konische Auslauftrichter des Auffangaggregats direkt in eine För-
25 derschnecke, durch die das partikuläre Material abtransportiert
wird. In einer weiteren Ausgestaltung der Vorrichtung schließt
sich an die Förderschnecke unmittelbar eine Verpackungs- oder
Formgebungseinheit an.

30 Als Formgebungseinheit kann eine konventionelle Tablettenpresse
oder eine Verkapselungsvorrichtung eingesetzt werden. Weiterhin
kann als Formgebungseinheit auch ein weiterer Schneckenextruder
mit Kalandriereinrichtung dienen, in der die partikuläre Zuberei-
tung mit weiteren Hilfstoffen und/oder biologisch aktiven Sub-
35 stanzen vermischt und, aufgeschmolzen und in noch thermoplasti-
schen Zustand in der Kalandriereinrichtung geformt wird. Dieses
Verfahren ist besonders vorteilhaft, wenn die biologisch aktive
Substanz vor der Einarbeitung in die endgültige Form beispiels-
weise in eine spezifische Matrix eingearbeitet werden soll oder
40 zur Verarbeitung untereinander unverträglicher Stoffe.

Die partikulären Zubereitungen können aber auch in einer Verpack-
ungseinheit direkt in Tonnen, Kannen, Big Bags, Beutel oder
Säcke verpackt werden.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Vorrichtung lassen sich auf einfache Weise on-line beliebige Zubereitungsformen erhalten.

Selbstverständlich ist es auch möglich, die im Extruder erzeugten partikulären Zubereitungen nicht erst zu isolieren, sondern im Anschluss an den Zerkleinerungsschritt in der Kühlzone diese direkt im Extruder weiterzuverarbeiten. Dies kann vor allem dann von Bedeutung sein, wenn die biologisch aktiven Substanzen vor der Einarbeitung in die endgültige Darreichungsform kleinteilig vorformuliert werden müssen, um Inkompatibilitäten mit der Matrix der Darreichungsform zu vermeiden. So kann sich an die Misch- und/oder Knetzone eine weitere Extruderzone anschliessen, in der die Pulver oder Granulate mit weiteren Matrixhilfsstoffen vermischt werden, insbesondere mit niedrigschmelzenden Hilfsstoffen wie Polyethylenglykolen, Fetten oder Wachsen, beispielsweise zur Herstellung von Pflastern, Zäpfchenmatrices oder Gelen. Die so erhaltenen plastischen Massen können dann auf an sich bekannte Weise durch eine Düse oder Lochplatte extrudiert werden und durch Heiss- oder Kaltabschlag, Kalandrierung, Folienziehen oder Folienblasen geformt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren und die erfindungsgemäße Vorrichtung eignen sich zur Herstellung von partikulären Zubereitungen biologischer Substanzen. Biologisch aktive Substanzen sind erfindungsgemäß Stoffe, die in lebenden Organismen eine biologische Wirkung hervorrufen.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich beispielsweise zur Formulierung folgender Stoffe oder deren physiologisch akzeptablen Salzen, wobei die Salze auch in situ im Extruder erzeugt werden können:

- Antiinfektiva
Aciclovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Azol-Antimykotika, Clotrimazol, Itraconazol, Sepracozazol, Clindamycin, Cephalosporine, Chloramphenicol, Erythromycin, 5-Fluoruracil, Etoposid, Flucytosin, Ganciclovir, Griseofulvin, Gyrasehemmstoffe, Isoniacid, Lincosamide, Mebendazol, Mefloquin, Metronidazol, Nitroimidazole, Novobiocin, Platinverbindungen, Polymyxin B, Praziquantel, Pyrimethamin, Rifampicin, Saquinavir, Streptomycin, Sulfonamide, Tetracycline, Trimethoprim, Vancomycin, Zidovudin;
- Antipyretika, Analgetika, antiinflammatorische Mittel, Paracetamol, Ibuprofen, Ketoprofen, Oxaprozin, Acetylsalicylsäure, Morphin, Oxaprozin, Propoxyphen, Phenylbutazon;

- Antibiotika
Rifampicin, Griseofulvin, Chloramphenicol, Cycloserin, Erythromycin, Penicilline wie Penicillin G, Streptomycin, Tetracyclin;
- 5 - Antiepileptika
Hydantoine, Carbamazepin;
- Antitussiva und Antiasthmatica
Diphenhydramin;
- Antirheumatika
- 10 Chloroquin, Indomethacin, Goldverbindungen, Phenylbutazon, Oxyphenylbutazon, Penicillinamin;
- Hypnotika
Barbiturate, Phenobarbital, Zolpidem, Dioxopiperidine, Ureide;
- 15 - Insektizide
Aldrin, Dieldrin, Chlorphenothan, Hexachlorcyclohexan;
- Herbizide
Vinclozolin, Strobilurine;
- Psychopharmaka, Neuroleptika
- 20 Perazin, Promazin, Sulpirid, Thioridazin, Chlorpromazin, Meprobamat, Triflupromazin, Melperon, Clozapin, Risperidon, Reserpin;
- Tranquillantien;
- Antidepressiva
- 25 Imipramin, Paroxetin, Viloxazin, Moclobemid;
- Psychotonika;
- Psychomimetika;
- Diuretika
Kaliumcanrenoat, Schleifendiuretika, Furosemid, Hydrochlorothiazid, Spironolacton, Thiazide, Triamteren;
- 30 - Hormone
Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Glucocorticoide, Oestrogene, Cortisol, Dexamethason, Prednisolon, Testosteron, Adiuretin, Oxytocin, Somatropin, Insulin;
- 35 - Immunsuppressiva
Ciclosporin;
- Bronchodilatoren;
- Muskelrelaxantien, Tranquillantien
Carisoprodol, Tetrazepam, Diazepam, Chlordiazepoxid;
- 40 - Enzyme
Lipase, Phytase;
- Gichtmittel
Allopurinol, Colchicin;
- Antikoagulationen
- 45 Cumarine;

- Antiepileptika
Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Valproinsäure, Carbamazepin;
- Antihistaminika
- 5 - Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat;
- Antimimetika;
- Antihypertonika, Antiarrhythmika
Lidocain, Procainamid, Chinidin, Calciumantagonisten,
Glyceroltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Isosorbid-5-mononitrat,
- 10 - Pentaerythryltetranitrat, Nifedipine, Diltiazem, Felodipin,
Verapamil, Reserpin, Minoxidil, Reserpin, Captopril, Enalapril, Lisinopril;
- Sympathomimetika
Norfenefrin, Oxedrin, Midodrin, Phenylephrin, Isoprenalin,
- 15 - Salbutamol, Clenbuterol, Ephedrin, Tyramin, Isoprenalin,
 β -Blocker wie Alprenolol, Metoprolol, Bisoprolol;
- Antidiabetika
Biguanide, Sulfonylharnstoffe, Carbutamid, Tolbutamid, Glibenclamid, Metformin, Acarbose, Troglitazon;
- 20 - Eisenpräparationen;
- Vitamine
Vitamin C, B, A, D, Folsäure;
- ACE-Hemmer
Captopril, Ramipril, Enalapril;
- 25 - Anabolika;
- Iod-Verbindungen;
- Röntgenkontrastmittel;
- ZNS-aktive Verbindungen;
- Antiparkinsonmittel
- 30 - Biperiden, Benztropin, Amantadin, opioide Analgetika, Barbiturate, Benzodiazepine, Disulfiram, Lithiumsalze,
Theophyllin, Valproinat, Neuroleptika;
- Zytostatika;
- Antispasmodika;
- 35 - Vasodilatoren
Naftidrofuryl, Pentoxifyllin.

Es können auch Zubereitungen der biologisch aktiven Stoffe in Form "fester Lösungen" erhalten werden. Der Begriff "feste Lösung" ist dem Fachmann geläufig (s. Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302 (1971)). In festen Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in Polymeren oder anderen Matrices liegt der Wirkstoff molekulardispers in der Matrix vor.

- 45 Die Wirkstoffgehalte können je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausrei-

chen. So kann die Wirkstoffkombination im Bereich von 0,1 bis 98, vorzugsweise von 0,5 bis 70 Gew.-% liegen. Gleichfalls gelten diese Angaben auch für den Bereich von Nahrungsergänzungsmitteln wie z.B. Vitaminpräparaten.

5

Als Hilfsstoffe für die Matrix können die folgenden Substanzen eingesetzt werden:

Prinzipiell sind alle durch Schmelzen erweichbare Substanzen als
10 aufnehmende Matrix einsetzbar. Handelt es sich um Polymere können sie gegebenenfalls auch durch Zusatz geeigneter Hilfsmittel bei niedrigeren Temperaturen thermoplastisch verarbeitbar sein.

Die Matrix, in die Partikel während des Extrusionsprozesses ein-
15 gebettet werden können, kann z.B. aus Polymeren wie Polyvinylpyrrolidon oder Copolymeren des Vinylpyrrolidon mit Vinylacetat, Acrylsäure oder Acrylsäureestern, z.B. Methylacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Polyethylen, Polyisobutylen, Polyethylenglykolen, Polyethylenoxid, Polyethylenglykolpropylenglykol-Copolymeren,
20 Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, teilverseiftes Polyvinylacetat, Celluloseethern wie z.B. Ethyl-, Methyl- oder Hydroxypropylcelluloseether, Hydroxypropylcellulose (Klucel-Marken der Fa. Hercules), Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Celluloseestern, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Gela-
25 tine, Alginate und Alginensäuren, Pektine, Chitin, Chitosan, Vinylacetat-Ethylen-Copolymere, Vinylacetat-Crotonsäure-Copolymere oder Mischungen dieser Polymere bestehen. Die Matrixpolymere sind vorzugsweise wasserlöslich, zumindest aber wasserquellbar. "Wasserlöslich" heißt, dass sich in 100 g Wasser von 20°C mindestens
30 0,5 g, vorzugsweise mindestens 2 g des Polymeren lösen, gegebenenfalls auch kolloidal oder micellar.

Weiterhin sind auch Polymermatrizes denkbar, die im Körper resorbiert oder aber abgebaut werden. Dazu gehören Polymilchsäure und
35 deren Copolymere und z.B. Poly(ortho)ester sowie Polyamide, Polyphosphazene und Polyurethane.

Geeignet sind aber auch die Matrizes, die man aus Zuckeralkoholen wie Erythrit, Sorbit, Mannit, Isomalt, Zucker- bzw. Mono- und Di-
40 sacchariden wie Fructose und Glucose, oder aber Fettsäureglyceriden und/oder Fettsäurepolyethylenglykolestern, wie sie z.B. unter den Namen Gelucire® (Gattefossé) oder Precirole® vertrieben werden, gewinnt. Insbesondere sind auch Stärken und deren Abbau-
produkte wie z.B. Maltodextrine oder natürliche Cellulosen ver-
45 wendbar.

11

Pharmahilfsstoffe sind z.B. Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Weichmacher, -Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Fließmittel sowie deren Mischungen. Grundsätzlich jedoch dürfen diesen Pharmahilfsstoffe nicht den 5 erfindungsgemäßen Gedanken einer sich in den Verdauungssäften mit einer Gelschicht umgebenden, sukzessive auflösenden bzw. wenigstens erodierenden, zerfallenden Arzneiform einschränken.

Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe wie die 10 Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan etc. in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise von 0,20 bis 20 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

Beispiele für Schmiermittel sind Stearate von Aluminium, Calcium 15 und Magnesium sowie Talkum und Silicone in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,1 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Form.

Als Zerfallsbeschleuniger können z.B. Natriumcarboxymethylstärke 20 oder Crospovidon eingesetzt werden. Auch Benetzungsmittel wie Natriumlaurylsulfat oder Natriumdocusat sind einsetzbar.

Beispiele für Weichmacher beinhalten niedermolekulare Poly(alkylenoxide), wie z.B. Poly(ethylenglycole), Poly(propylen- 25 glycole), Poly(ethylenpropylenglycole); organische Weichmacher mit niederem Molekulargewicht wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerinmonoacetat, Diacetat oder Triacetat, Propylenglycol, Natriumdiethylsulfosuccinat etc., zugefügt in Konzentrationen von 0,5 bis 15, vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamt- 30 gewicht der Arzneiform.

Beispiele für Farbstoffe sind bekannte Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente oder Farbmittel natürlicher Herkunft.

35 Anorganische Pigmente sind bevorzugt in Konzentrationen von 0,001 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform enthalten.

Darüberhinaus können noch andere Additive zugefügt werden, die 40 die Fließeigenschaften der Mischung verbessern oder als Formtrennmittel wirken, wie z.B.: tierische oder pflanzliche Fette, bevorzugt in ihrer hydrierten Form, besonders solche, die bei Raumtemperatur fest sind. Diese Fette haben vorzugsweise einen Schmelzpunkt von 50°C oder höher. Bevorzugt sind Triglyceride der 45 C₁₂-, C₁₄-, C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Die gleiche Funktion können auch Wachse wie z.B. Carnaubawachs erfüllen. Diese Additive können alleine ohne Zusatz von Füllstoffen oder Weichmachern zuge-

12

setzt werden. Diese Fette und Wachse können vorteilhaft allein oder zusammen mit Mono- und/oder Diglyceriden oder Phosphatiden, besonders Lecithin beigemischt werden. Die Mono- und Diglyceride stammen vorzugsweise von den oben beschriebenen Fett-Typen ab, 5 d.h. C₁₂-, C₁₄-, -C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren. Die Gesamtmenge an Fetten, Wachsen, Mono- und Diglyceriden und/oder Lecithinen beträgt 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 50 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform.

10 Als Fließregulierungsmittel können z.B. Aerosile oder Talkum Verwendung finden.

Ferner können auch Stabilisatoren zugefügt werden, wie z.B. Antioxidantien, Lichtstabilisatoren, Hydroperoxid-Vernichter, 15 Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall.

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise 20 Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie z.B. Polyethylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyethylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere, wie 25 z.B. bei J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 89-88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen oder Säuren zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (s. z.B. K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98-101 (1989)).

30

Bei Verwendung von polymeren Bindemitteln sollten diese in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 10 bis 250, vorzugsweise von 30 bis 180°C erweichen oder schmelzen oder sinterbar sein, so dass die Masse extrudierbar ist. Die Schmelzen sind 35 vorzugsweise lösungsmittelfrei.

Vorteilhaft ist auch generell das Zumischen von einer oder mehreren Substanzen, die als Treibmittel fungieren können, so zum Beispiel der Zusatz von Citronensäure oder basischen Substanzen wie 40 Carbonaten, speziell Alkalicarbonaten. Treibmittelwirkung kann auch durch Zusatz von basischen Verbindungen zu sauren Wirkstoffen bzw. Säuren zu basischen Wirkstoffen erzielt werden. Weiterhin können auch gasförmige Treibmittel zu den aufgeschmolzenen Massen zugesetzt werden.

45

13

Erfindungsgemäß eignet sich das Verfahren zur Herstellung von partikulären pharmazeutischen Mischungen, kosmetischen Formulierungen, Pflanzenschutzmitteln, Düngemitteln, veterinärmedizinischen Mischungen, Tierernährungsmitteln, beispielsweise Fischfutter, oder Nahrungsergänzungsmitteln sowie diätetischen Nahrungsmitteln.

Die pharmazeutischen Mischungen können beispielsweise Puder oder Salbenbestandteile sein, weiterhin Trinkgranulate, Sachets oder Grundlagen für Trinksuspensionen oder Sirupe. Vor allem für die Herstellung von Medikamenten für der Pädiatrie haben pulverförmige oder granuläre Zubereitungen eine große praktische Bedeutung.

Die partikulären Zubereitungen lassen sich auch in alle üblichen Arzneiformen einarbeiten, beispielsweise in Tabletten, Dragees, Suppositorien, transdermale Arzneiformen, inhalatorische Arzneiformen wie beispielsweise pulverförmige Asthmamittel.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders zur Einarbeitung von Aromastoffen, beispielsweise matrixverkapselten Terpenen.

Beispiele

25

Beispiel 1

Eine Mischung aus 40 Gew.-% Ibuprofen und 60 Gew.-% Polyvinylpyrrolidon (K30) wurde in einem Zweischnellenextruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 10 kg/h extrudiert. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 40, 70, 90, 100, 100°C. Die Temperatur des ersten Schusses in der Kühlzone betrug 70°C. Die Kühlzone bestand aus zwei Schüssen in deren Bereich die Extruderschnecken reine Förderelemente enthielten, wobei der zweite Schuss eine Temperatur von 60°C aufwies, und einer Zerkleinerungszone aus drei Schüssen. In diesem Bereich waren die Schnecken aus Dreispitzscheiben aufgebaut. Die Temperatur in Förderrichtung der einzelnen Schüsse betrug 50°C, 30°C, 20°C. Es entstand ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von 0,7 mm. Das Granulat enthält den Wirkstoff in molekularer disperser Form.

Beispiel 2

Eine Mischung aus 60 Gew.-% Ibuprofen und 40 Gew.-% Maltodextrin CPUR 01612 (Cerestar) wurde in einem Zweischnellenextruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 5 kg/h

14

extrudiert. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 60, 80, 90, 120, 120°C. Die Temperatur des ersten Schusses in der Kühlzone betrug 60°C. Die Konfiguration und der Aufbau sowie die Temperatur der sich anschliessenden Schüsse wurde wie in Beispiel 1 gewählt. Es entstand ein Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von 0,4 mm.

Beispiel 3

10 Die Komponenten wurden über Differentialwaagen getrennt dem Extruder zugeführt. Dabei wurden 50 Gew.-% Theophyllin und 40 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose (Klucel® der Firma Hercules, USA) und 10 Gew.-% Polyethylenoxid (mittels Molekulargewicht 6000, Lutrol® E 6000 der Firma BASF AG) in einem Zweischnecken-
15 extruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 8 kg/h extrudiert. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 60, 80, 90, 110, 120°C. Die Temperatur des ersten Schusses in der Kühlzone betrug 90°C.

20 Die Kühlzone bestand aus zwei Schüssen, in deren Bereich die Extruderschnecken reine Fördererlemente enthielten. Der zweite Schuss hatte eine Temperatur von 70°C. Die Zerkleinerungszone bestand aus drei Schüssen. In diesem Bereich waren die Schnecken aus Zweispitzscheiben aufgebaut. Die Temperatur in Förderrichtung der einzelnen Schüsse betrug 60°C, 40°C, 25°C. Es entstand ein
25 Granulat mit einer mittleren Teilchengröße von 0,8 mm.

Beispiel 4-8

| 30 | Wirkstoff 1 | Wirkstoff 2 | Polymer 1 | Polymer 2 | Hilfsstoff(2) | Temp. [°C] Zone 1 | Temp. [°C] Zone 2 |
|----|--------------------------------------|----------------------|---|---|---|-------------------------|------------------------|
| 35 | Paracetamol 60 Gew.-% | Coffein 10 Gew.-% | Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer Kollidon® VA 64 5 Gew.-% | Polyethylenoxid (Lutrol E 1500 der Firma BASF AG) 5 Gew.-% | Isomalt 19 Gew.-% 1 % Erdbeeraroma | 40, 70, 90, 100, 100 | 80, 70, 50, 30, 20 |
| 40 | Gallopamil-Hydrochlorid 40 Gew.-% | | Ethylcellulose Typ NF 7 der Fa. Dow, USA, 50 Gew.-% | | 10 Gew.-% Mikrokristalline Cellulose (Avicel® der Fa. FMC, UCS) | 60, 80, 90, 100, 130 | 100, 90, 80, 50, 30 |

15

| | Wirkstoff 1 | Wirkstoff 2 | Polymer 1 | Polymer 2 | Hilfsstoff(2) | Temp. [°C] Zone 1 | Temp. [°C] Zone 2 |
|----|----------------------------------|-------------|---|----------------------------------|---|----------------------|----------------------|
| 5 | Tramadol-Hydrochlorid, 60 Gew.-% | | Polyvinylpyrrolidon, K Wert 17 (Kollidon K 17 der Fa. BASF AG) 3 Gew.-% | 35 Gew.-% Isomalt | 1 Gew.-% vernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crospovidone der Fa. BASF AG), 0,5 Gew.-% Lecithin, 0,5 Gew.-% Natriumlaurylsulfat | 66, 75, 85, 98, 111 | 85, 70, 50, 40, 28 |
| 10 | | | | | | | |
| 15 | Clotrimazol 60 Gew.-% | | Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer Kollidon VA 64 | | 0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat, 0,2 Gew.-% Aerosil® 200 C der Fa. Degussa AG) | 50, 70, 90, 100, 100 | 80, 60, 40, 30, 25 |
| 20 | Acyclovir-Mononitrat 40 Gew.-% | | Polyacrylat (Eudragit® 30 D, der Fa. Röhm) 3 Gew.-% | Hydroxymethylcellulose 55 Gew.-% | 2 Gew.-% Bentonit A, zudosiert in der Mischzone | 80, 90, 90, 140, 150 | 100, 60, 40, 30, 30 |

Beispiel 9

25

Kollidon VA 64 wurde in einem Zweischnckenextruder (ZSK 30, Werner Pfleiderer) mit einem Durchsatz von 5 kg/h extrudiert. Dabei wurde die Konfiguration der Schüsse so gewählt, dass zunächst lediglich ein Fördern stattfand. Danach erfolgte das Auf-

30 schmelzen. Die einzelnen Schüsse in der Heizzone hatten eine Temperatur von 60, 80, 90, 120, 130°C. In einer nachgeschalteten Mischzone, deren Schneckenelemente ausschließlich aus Förder-

35 elementen bestand, wurde der Wirkstoff Ketoprofen mit 2 kg/h über einen Flansch mit Druckausgleich per Differentialwaage zudosiert. Die Temperatur wurde in diesem Bereich bei 130°C gehalten. Die

Temperatur der ersten Schusses in der Kühlzone betrug 60°C. Anschließend wurde eine Konfiguration und der Aufbau sowie die Temperatur analog Beispiel 1 gewählt. Es entstand ein Granulat

40 mit einer mittleren Teilchengröße von 0,1 mm. DSC Messungen ergaben, dass es sich um eine molekular disperse Einbettung des Wirkstoffes im erkalteten Pulvermaterial handelt, da der Schmelzpeak des Wirkstoffes nicht mehr auftrat.

45

Patentansprüche

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von festen, parti-
5 kulären Zubereitungen biologisch aktiver Stoffe, in denen die biologisch aktiven Stoffe in einer Matrix aus thermoplastisch verarbeitbaren Hilfsstoffen homogen verteilt vorliegen, in einem in mehrere Zonen unterteilten Schneckenextruder, dadurch gekennzeichnet, dass zunächst in einer heizbaren Zone
10 ein Aufschmelzen der Matrixhilfsstoffe sowie ein Vermischen der biologisch aktiven Komponenten mit den Matrixhilfsstoffen erfolgt, woran sich in einer Kühlzone das Kühlen, Vorzerkleinern und Feinmahlen der Mischung anschließt, wobei die Schnecken-
15 geometrie in der Kühlzone so gewählt ist, dass die Kühlzone als erste Zone eine Förderzone aufweist, woran sich eine Mischzone und/oder eine Knetzone anschließt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der
20 Mantel der Förderzone der Kühlzone auf eine Temperatur von 5 bis 30°C unter der Erweichungstemperatur der wirkstoffhaltigen Mischung gekühlt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
25 dass die Kühlzone als erste Zone eine Förderzone aufweist, an die sich in Fliessrichtung zunächst eine Mischzone und dann eine Knetzone anschliessen.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-
30 zeichnet, dass der Mantel der Mischzone und/oder die Knetzone in der Kühlzone auf Temperaturen im Bereich wie von -10 bis +10°C gekühlt wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-
35 zeichnet, dass in der Heizzone nach Aufschmelzen der Mischungskomponenten ein Treibmittelzusatz erfolgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekenn-
zeichnet, dass den Mischungen ein Trennmittel zugesetzt wird.
- 40 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekenn-
zeichnet, dass sich an die Kühlzone eine Förderzone zum Aus-
trag des Pulvers aus dem Extruder anschließt, wobei die Förder-
elemente um das 0.5 bis 1.5-fache des Schneckendurch-
messers aus dem Schneckenkanal herausragen.

17

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man einen gleichsinnig drehenden Zweischnckenextruder einsetzt.
- 5 9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Austrag aus dem Extruder in den Innenraum eines mit einem konischen Auslauftrichter versehenen zylindrischen Auffangbehälters erfolgt, wobei Extruderauslass und Auffangbehälter ein nach außen geschlossenes System bilden.
- 10 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass der konische Auslauftrichter in eine Förderschnecke mündet, die die wirkstoffhaltige Pulverzubereitung kontinuierlich einer Formgebungs- oder Verpackungsvorrichtung zuführt.
- 15 11. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens gemäß Anspruch 1, bestehend aus einem Mischaggregat und einem Auffangaggregat, wobei die Misch- und Auffangaggregat miteinander zu einem nach aussen geschlossenen System verbunden sind, und
- 20 das Mischaggregat aus einem Extruder mit heizbaren und kühlbaren Zonen besteht, dessen Austragsöffnung in das Auffangaggregat, welches aus einem mit einem konischen Auslauftrichter versehenen zylindrischen Behälter besteht, mündet.
- 25 12. Vorrichtung nach Anspruch 11, in der die Förder Elemente am Extruderauslass über den Schneckenkanal hinaus in den Innenraum der Auffangzone hineinragen.
- 30 13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Förder Elemente um das 0.5 bis 1.5 fache des Schneckendurchmessers in den Innenraum der Auffangzone hineinragen.
- 35 14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass der konische Auslauftrichter in eine Förderschnecke mündet.
- 40 15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass sich an die Förderschnecke eine Formgebungs- oder Verpackungseinheit anschließt.

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 98/02821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 B01J2/20 A61K9/16 B29C47/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 B01J A61K B29C B29B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| A | DE 195 22 899 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 19 December 1996 cited in the application see the whole document ---- | 1, 11 |
| A | EP 0 629 479 A (UNION CARBIDE CHEM PLASTIC) 21 December 1994 see page 4, paragraph 6 - page 5, paragraph 3; figures ---- | 11 |
| A | EP 0 582 300 A (TOYOTA MOTOR CO LTD) 9 February 1994 see figures ---- | 11 |
| A | EP 0 578 603 A (WUORELA RAIMO) 12 January 1994 see column 5, line 38 - line 43 ----- | 11 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 October 1998

Date of mailing of the international search report

08/10/1998

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Belleghem, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02821

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| DE 19522899 C | 19-12-1996 | AU 5998996 A WO 9700673 A EP 0833616 A | 22-01-1997 09-01-1997 08-04-1998 |
| EP 0629479 A | 21-12-1994 | CA 2125894 A JP 7009440 A US 5458474 A | 17-12-1994 13-01-1995 17-10-1995 |
| EP 0582300 A | 09-02-1994 | JP 6228361 A JP 6055539 A JP 6106534 A JP 6106535 A JP 6134440 A DE 69316100 D DE 69316100 T US 5458829 A | 16-08-1994 01-03-1994 19-04-1994 19-04-1994 17-05-1994 12-02-1998 20-05-1998 17-10-1995 |
| EP 0578603 A | 12-01-1994 | DK 76692 A AT 147319 T DE 69307207 D DE 69307207 T FI 932686 A NO 932124 A | 12-12-1993 15-01-1997 20-02-1997 07-08-1997 12-12-1993 13-12-1993 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. des Aktenzeichen

PCT/EP 98/02821

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 B01J2/20 A61K9/16 B29C47/64

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 B01J A61K B29C B29B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|-----------|---|--------------------|
| A | DE 195 22 899 C (HEXAL PHARMAFORSCHUNG GMBH) 19. Dezember 1996 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---- | 1, 11 |
| A | EP 0 629 479 A (UNION CARBIDE CHEM PLASTIC) 21. Dezember 1994 siehe Seite 4, Absatz 6 - Seite 5, Absatz 3; Abbildungen ---- | 11 |
| A | EP 0 582 300 A (TOYOTA MOTOR CO LTD) 9. Februar 1994 siehe Abbildungen ---- | 11 |
| A | EP 0 578 603 A (WUORELA RAIMO) 12. Januar 1994 siehe Spalte 5, Zeile 38 - Zeile 43 ----- | 11 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Oktober 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/10/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt. P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Belleghem, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Klassifizierung des Aktenzeichens

PCT/EP 98/02821

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|--|--|
| DE 19522899 C | 19-12-1996 | AU 5998996 A WO 9700673 A EP 0833616 A | 22-01-1997 09-01-1997 08-04-1998 |
| EP 0629479 A | 21-12-1994 | CA 2125894 A JP 7009440 A US 5458474 A | 17-12-1994 13-01-1995 17-10-1995 |
| EP 0582300 A | 09-02-1994 | JP 6228361 A JP 6055539 A JP 6106534 A JP 6106535 A JP 6134440 A DE 69316100 D DE 69316100 T US 5458829 A | 16-08-1994 01-03-1994 19-04-1994 19-04-1994 17-05-1994 12-02-1998 20-05-1998 17-10-1995 |
| EP 0578603 A | 12-01-1994 | DK 76692 A AT 147319 T DE 69307207 D DE 69307207 T FI 932686 A NO 932124 A | 12-12-1993 15-01-1997 20-02-1997 07-08-1997 12-12-1993 13-12-1993 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.